

Aus dem Institut für Strahlenbiologie und Isotopenforschung
der Philipps-Universität Marburg/Lahn
(Direktor: Professor Dr. med. Dr. rer. nat. E. H. Graul)

Experimentelle Untersuchungen an Meerschweinchen zur Dekorporierung von Radiojod

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Zahnheilkunde
der hohen Medizinischen Fakultät
der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von
Gerhard Frerichs
aus Bevensen

Marburg 1967

Aus dem Institut für Strahlenbiologie und Isotopenforschung
der Philipps-Universität Marburg/Lahn
(Direktor: Professor Dr. med. Dr. rer. nat. E. H. Graul)

Experimentelle Untersuchungen an Meerschweinchen zur Dekorporierung von Radiojod



Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Zahnheilkunde
der hohen Medizinischen Fakultät
der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von
Gerhard Frerichs
aus Bevensen

Marburg 1967

Fotodruck von Erich Mauersberger in Marburg



Angenommen von der Medizinischen Fakultät
der Universität Marburg am 26.1.1967
Gedruckt mit Genehmigung der Fakultät.

Dekan: Prof. Dr. med. et. Dr. med. dent. H. Heuser
Referent: Prof. Dr. med. et. Dr. rer. nat. E.H. Graul
Correferent: Prof. Dr. med. W. Schmid

Inhaltsverzeichnis

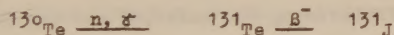
Einleitung	1
A. Theoretischer Teil	2
I. Jodstoffwechsel	2
II. Regulation des Jodstoffwechsels	3
III. Pharmaka	5
1. Perchlorat	5
2. Jod	6
3. TSH	6
B. Experimenteller Teil	7
I. Methodik	7
II. Ergebnisse	8
1. Vorversuche	8
2. Hauptversuche	11
a) Medikation 1 h nach Radiojodaufnahme	11
b) Medikation 3 h nach Radiojodaufnahme	14
c) Medikation 24 h nach Radiojodaufnahme	17
d) Zusammenfassung bisheriger Ergebnisse	19
e) Dauermedikation	20
Tabellen	27
Zusammenfassung	30
Literaturverzeichnis	32

Einleitung

Untersuchungen zur Dekorporierung in den Körper gelangter Radioisotope stellen einen wesentlichen Teil der Strahlenschutzforschung dar (31 bis 36).

Dabei spielen die bei Spaltprozessen frei werdenden Radionuklide mittlerer Massenzahl eine besondere Rolle (29;38), weil sie von hoher bis sehr hoher Radiotoxizität sind. Diese beruht darauf, daß sie entweder besonders energiereich sind, eine spezifische Affinität zu bestimmten Organen oder Organsystemen des Körpers besitzen oder bestimmte Gewebe besonders empfindlich für ihre Strahlung sind.

Zu den Radioisotopen mit relativ hoher Radiotoxizität gehört ^{131}J , das entweder aus Spaltprodukten gewonnen werden kann oder durch Neutronenbeschuß aus Te-130 nach folgender Gleichung entsteht:



^{131}J zerfällt unter Aussendung von β^- zu ^{131}Xe über angeregte Zustände, wobei Gamma-Energie frei wird.

Jod ist im Organismus wesentlicher Bestandteil der Hormone der Schilddrüse, die eine besondere Avidität für dieses Halogen hat. Da Isotope mit gleicher Atomzahl chemisch gleich reagieren wie das stabile Element, nehmen sie auch den gleichen Stoffwechselweg und werden ihre Strahlenwirkung besonders in den Orten der spezifischen Anreicherung entfalten. Die Schilddrüse ist also das kritische Organ bei der Inkorporierung von Radiojod (2;3; 13;20-27).

Aus der Literatur sind verschiedene Folgen der Intoxikation mit Radiojod bekannt, die sich in drei Kategorien unterteilen lassen:

1. Zerstörung der Schilddrüse (23;56;59;83;85). Bei einer Strahlendosiswirkung von 106,000 rad wird Nekrose der Schilddrüse des Hundes (59) angegeben. Andere sprechen von „Thyroid-ektomie“ durch Radiojod (56;85). In den meisten Arbeiten werden dabei nicht Strahlendosierungen (rad) angegeben, sondern die Menge des ^{131}J in $\mu\text{C/g}$ Körpergewicht, bei der bestimmte pathologische Veränderungen nachgewiesen werden.

2. Sekundäre Veränderungen: Silberberg und Silberberg (80) beschreiben Verzögerungen des Knochenwachstums von Mäusen bei einer Applikation von $20 \mu\text{C } ^{131}\text{J/g}$ Körpergewicht. Goldberg und Chaikoff (22;23) beobachteten eine Hypertrophie des HVL, die sie als sekundäre Folge der Schilddrüsennekrose bei einer Dosis von etwa $500 \mu\text{C/g}$ Körpergewicht an Mäusen und Ratten nachwiesen.

3. Außerdem wurde eine Strahlenwirkung von ^{131}J auf das Knochenmark von Patienten und Versuchstieren beobachtet (77;78;79;82). Es fand sich myeloische Leukämie an zwei Patienten, die wegen eines Schilddrüsen-Ca mit Radiojod behandelt wurden (79). Dabei ist jedoch recht zweifelhaft, ob die Leukämie als direkte Folge der Einwirkung von Radiojod anzusehen ist.

Die Behandlung nach Inkorporierung von Radiojod gliedert sich in zwei Teile:

1. Vermeidung der Aufnahme von Radiojod in die Schilddrüse

2. Freisetzung von Radiojod aus der Schilddrüse

Für den Gesamtorganismus ist an eine Beschleunigung der Ausscheidung zu denken, die auch den Wiedereinbau des im Blut kreisenden Radiojods in die Schilddrüse einschränkt oder verhindert. An Hand des Jodstoffwechsels lassen sich diese Möglichkeiten für ein therapeutisches Vorgehen erläutern.

A. Theoretischer Teil

I. Jodstoffwechsel

Exogenes Jod wird sehr schnell - etwa 5% des Angebotes in jeder Minute - und vollständig resorbiert (44) und durch Dejodasen der Darmwand und der Leber in das für die Schilddrüse annehmbare Jodion übergeführt (7;8;9;41;44). In einem Vorgang, der als Jodination bezeichnet wird, erfolgt die Akkumulation des Jods in der Schilddrüse. Dabei konkurriert die Schilddrüse um die Aufnahme des Jods aus dem Blut vornehmlich mit den Nieren (6; 65;67;70;72). Entgegen einem Konzentrationsgefälle reichert sie das 25- bis 100-fache des Blutjodgehaltes an und nimmt ein Drittel bis ein Halb des Jodids an sich, während ein Halb bis zwei Drittel durch die Nieren ausgeschieden wird. (Clearance der Schilddrüse:

20 ml Plasma/min; Clearance der Niere: 30 ml Plasma/min (30). Danach gelangt das Jodid in die Epithelzelle und wird hier zu freiem Jod oxydiert, das augenblicklich an das Tyrosin-Molekül angelagert wird (30;57). Damit ist die Jodisation vollzogen. Das Jod lagert als Hormonjod im Kolloid des Follikellumens, das aus Thyreoglobulin, Peptiden und freiem Hormonjod besteht. Dieses Stadium wird als Hormonspeicherphase bezeichnet (1;39;58). Durch hydrolytische Aufspaltung erfolgt in der anschließenden Inkretionsphase die Freisetzung von T-3 und T-4 in den Kreislauf. Das im Kolloid vorliegende Thyreoglobulin tritt nicht oder nur bei Strahlenschädigung in den Kreislauf; durch eine Deshalogenase erfolgt gleichzeitig die Dejodierung der im Follikel ebenfalls vorkommenden Jodtyrosine, die normalerweise nicht in den Kreislauf gelangen (38;49).

Im Blut gehen die Schilddrüsenhormone eine reversible Bindung an die Bluteiweißkörper ein (PBJ, 63), kommen aber auch in freier dissoziierter Form vor (42;84). Biochemische Utilisation und Abbau der Schilddrüsenhormone in den Körpergeweben können an verschiedenen Punkten des Moleküls stattfinden. Es werden vor allem sechs Reaktionen unterschieden: (I) Dejodination; (II) Phenol-Oxydation; (III) Phenol-Konjugation; (IV) Spaltung der Diphenyl-Äther-Bindung; (V) Oxydative Desaminierung der Alaninseitenkette; (VI) Dekarboxylierung (69).

II. Regulation des Jodstoffwechsels

Diesem endogenen Jodstoffwechsel ist die Hypophyse übergeordnet. Die Betazellen des HVL produzieren TSH, das Jodination, Jodisation, Hydrolyse des Jodthyreoglobulins und Inkretion der Schilddrüsenhormone fördert und damit alle eben skizzierten Phasen des thyreoidalen Jodstoffwechsels beeinflusst (10;43;73; s. Abb.1).

Es stellt sich zwischen TSH-Produktion und Schilddrüsenhormonspiegel im Blut ein Gleichgewicht ein. Beide Bildungsstätten sind miteinander gekoppelt in dem Sinne, daß ein erhöhter Schilddrüsenhormonspiegel im Blut die Ausschüttung von TSH zurückdrängt. TSH-Anstieg im Blut bewirkt vermehrte Ausschüttung von Schilddrüsenhormon bis zu einem 48-h-Maximum, wird dann aber rasch inaktiviert (30). Daneben ist eine weitere Gleichgewichtsreaktion zwischen Schilddrüse und Peripherie bekannt:

erhöhter Blutjodidspiegel blockiert erstens die thyreoidale Hormonsynthese (66;87) und setzt zweitens das Jodkonzentrationsvermögen der Schilddrüse herab, ohne daß der HVL dabei eine Rolle spielt (52).

In den geschilderten Stoffwechsel greifen Thyreostatika und TSH in folgender Weise ein:

1. Thiozyanat, Jodid und Perchlorat vermögen die Aufnahme von anorganischem Jod in die Schilddrüse (Jodination) selektiv und reversibel zu blockieren (81;89). Auf diese Weise verhindern sie die weitere Thyroxinbildung (16;53).
2. Thioharnstoffverbindungen hemmen die Thyroxinsynthese über eine Verminderung des Einbaus von Jod in das Tyrosin-bzw. Thyronin-Molekül (19;60;88).
3. TSH bewirkt bei Injektion eine Ausschüttung von Schilddrüsenhormon, fördert aber gleichzeitig die Anreicherung von anorganischem Jod in der Schilddrüse (48).

Jod, Perchlorat und TSH werden in der vorliegenden Arbeit dahingehend untersucht, ob durch alleinige Applikation oder Kombination eine Protektion des kritischen Organs, der Schilddrüse, nach erfolgter Inkorporierung erreicht werden kann und ob eine beschleunigte Dekorporierung zu erzielen ist.

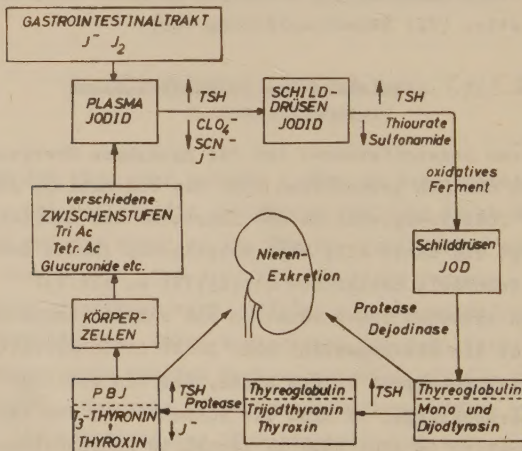


Abb.1: Angriffspunkte von Jod, Perchlorat und TSH im Jodstoffwechsel. (Verändert nach LITVAK, ARNOLD und STANBURY, 61).

III. Pharmaka

Bei der Wahl eines antithyreoidalen Mittels sind vier Faktoren zu berücksichtigen (30):

1. Stärke der Wirkung
2. Schnelligkeit des Eintritts der Wirkung
3. Zuverlässigkeit der Wirkung
4. Häufigkeit unerwünschter Nebeneffekte.

Zur Hemmung der Hormonsynthese ist die Thioharnstoffgruppe optimal (30). Soll dagegen der Eintritt von Jod in die Schilddrüse verhindert werden, so empfehlen sich Rhodanid oder Perchlorate. Ist einmal der Einbau in die organische Verbindung erfolgt, haben beide Gruppen keine Wirkung mehr (s. auch Abb.1).

1. Perchlorat

1. Die Ausscheidung von Perchlorat im Urin geht sehr rasch vonstatten (14;16). Sie beginnt bereits nach 15 Minuten, beträgt nach 12 Stunden 70% und erreicht nach 24 Stunden 85 bis 90% (14;16). Wyngaarden und Stanbury (89) fanden beim Menschen unter Einzeldosis von 100 mg Perchlorat die Jodination nur über 6 Stunden gehemmt.
2. Die blockierende Wirkung von Perchlorat auf die thyreoidale Jodion-Aufnahme läßt bei längerdauernder Behandlung nach (62).
3. Mit ansteigender Dosis steigt die Toxizität (12). Eine genaue Festlegung der LD_{50} wurde bislang nicht vorgenommen (54).
4. Wegen seines kleinen und wenig reaktiven Moleküls zeigt es in therapeutischer Dosis keine Überempfindlichkeitsercheinungen (18). Diese sind beim Thiourazil vor allem auf das haemopoetische System (Agranulozytose) bekannt (12).
5. Dieses Thyreostatikum übertrifft den hemmenden Effekt von Thiozyanat auf die Schilddrüse um das 10-fache (16), und ist bei entsprechender Dosis ebenso wirksam wie Methylthiourazil, das anderenorts als 2,5-mal so wirksam beschrieben wird (30); und zwar in folgender Dosierung: Methylthiourazil 600 mg/die 2 Wochen, anschließend 300 mg. Perchlorat 1000 mg/die (12).

6. Neben der Schilddrüse besitzt auch die Magenschleimhaut wahrscheinlich eine sogenannte „Jodpumpe“ (49). Diese wird in gleicher Weise wie in der Schilddrüse durch Perchlorat gehemmt.
7. Dagegen wird die renale Ausscheidung von Jodid beschleunigt (43).

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß Perchlorat sämtliche Jodkonzentrierungsmechanismen des Körpers blockiert. Es wirkt ebenso sicher wie andere Thyreostatika.

2. Jod

Eine andere Methode, die Anreicherung inkorporierten Radiojods in die Schilddrüse einzuschränken oder zu verhindern besteht in einem akuten Überangebot an stabilem Jod. Rawson (72) und Wolff (86) wiesen an Ratten nach, daß Jodid die Hormonbildung kompetitiv hemmt, wenn der Jodidgehalt des Serums den Schwellenwert von 35 $\mu\text{g}\%$ überschreitet. Ursache der Depression ist wahrscheinlich die reversible Inaktivierung des die Hormonsynthese anregenden TSH durch eine überhöhte Jodidkonzentration in der Schilddrüsenzelle. Die chemische Deutung des Hemmvorgangs ist hypothetisch und beruht auf der durch Alexander (1961) gesicherten Voraussetzung, daß das Jodid von der Schilddrüsenzelle in eine besondere Reaktionsform übergeführt wird, um Tyrosin jodieren zu können. So nimmt durch einen Anstieg von Jodid die Konzentration an reaktionsfähigem Jod (HJO bzw. J^-) ab (48).

Perchlorat und Jod blockieren die Schilddrüsenhormonbildung (Abb.1) und führen dadurch zu einer Störung des Reglersystems zwischen Schilddrüse und HVL. Die Senkung des Schilddrüsenhormonspiegels im Blut bewirkt vermehrte Ausschüttung von TSH aus dem HVL (17). Jedoch soll diese Wirkung unerheblich sein (62). Das erklärt sich wohl aus der direkten Wirkung des Jods auf TSH.

3. TSH

TSH erhöht nicht nur die Aufnahmefähigkeit der Schilddrüse für anorganisches Jod, sondern bewirkt auch eine rasche Transformation

in organische Jodverbindungen. Außerdem steuert es die Proteolyse des Thyreoglobulins, womit eine Mobilisation des Thyroxins und dessen Übertritt in den Kreislauf erfolgt (15;44). Seine Angriffspunkte sind im Schema der Abb.1 zusammengestellt.

B. Experimenteller Teil

I. Methodik

Gruppen (5 oder 10) männlicher Meerschweinchen mit durchschnittlichem Körpergewicht von 300 g bekamen eine Einzeldosis von 10 μ C trägerfreien ^{131}J i.p. injiziert. Die Medikation erfolgte in vier Serien 1, 3, 24 und 48 Stunden nach Verabfolgung von Radiojod. Injiziert wurden einmalig oder wiederholt Gaben von:

1. Perchlorat (10;20;30 oder 40 mg)

2. Jod (0,04;0,2;2,0 oder 4,0 mg)

3. TSH (3 oder 6 ME)

siehe Fußnote.

5 Kontrolltiere bekamen nur Radiojod und wurden zu den festgesetzten Zeiten gemessen. Die Radioaktivität über der Schilddrüse und die maximale Strahlung über dem Bauchraum wurde in vivo bestimmt. Der Anstieg oder Abfall der Speicherung wurde 1, 2, 4, 6, 7, 12, 24 und 48 Stunden nach Medikation gemessen. Die Messungen erfolgten mit einer Scintillationsmeßsonde über das Strahlungsmeßgerät Siemens, Typ GS. Der jeweilige Meßabstand vom Scintillationskristall betrug 3 cm. Die Tiere lagen auf einer 1 cm starken Bleiplatte, in der eine Aussparung von 4 cm² die Erfassung der Halsregion mit der Schilddrüse des Meerschweinchens ermöglichte. Die Meßgeometrie wurde vor und nach jeder Messung mit einem $^{137}\text{Caesium}$ -Standardpräparat überprüft. Zu den Meßzeiten wurde dreimal nacheinander die Impulsrate/min bestimmt und von den drei Messungen der maximale Wert für unsere Tabellen ausgewählt.

Zu 1. : Irenat^R = wässrige Lösung aus den Perchloraten von Na, K, Ca und anderen Kationen (Tropon).

Zu 2. : Stabiles Jod in Form Lugolscher Lösung (JJK).

Zu 3. : Thyreostimulin (Organon).

Dabei betrug die Speicherung in der Schilddrüse nach einer Stunde bei allen Tieren im Mittel $6,13\% \pm 0,4$ der applizierten Dosis. Das Maximum der Speicherung wurde nach 24 Stunden erreicht und lag in den Kontrollmessungen bei $9,40\% \pm 0,7$ der applizierten Dosis. Als Bezugspunkt für die Brauchbarkeit einer Medikation wurde die erfolgreiche Verhinderung der Speicherung zugrundegelegt. Der Anschaulichkeit wegen wurde der 1-h-Speicherwert der Schilddrüse bzw. des Bauchraumes als 100% gesetzt und die zu den angegebenen Zeiten gemessenen Werte darauf bezogen. Aus den Meßwerten von 5 oder 10 Tieren wurde zu jeder Meßzeit der Mittelwert (MW) und der mittlere Fehler (MA) berechnet. Dabei wurde der physikalische Zerfall des ^{131}J berücksichtigt, so daß die Werte in Tabellen und Kurven (MW) Ausdruck rein biologischen oder therapeutischen Geschehens sind.

II. Ergebnisse

1. Vorversuche

Abb.2 zeigt Vorversuche an Einzeltieren. Zunächst wurden 5 Meerschweinchen als Kontrolltiere gemessen. Sie bekamen $10 \mu\text{C } ^{131}\text{J}$ i.p. gespritzt. Dann wurde die Schilddrüsen-speicherung und die Speicherung über dem Abdomen unserer Methodik entsprechend bestimmt. Die Kurve (gestrichelt) beginnt eine Stunde nach Aufnahme von Radiojod. Der zu dieser Zeit gemessene Speicherwert wurde für den weiteren Verlauf der Kurve als 100% gesetzt. Der Verlauf der Speicherung zeigt bis zur 7-h-Messung ein Abfallen des Ausgangswertes um 30%. Dann steigt die Kontrollkurve, bis sie nach 24 Stunden mit 136 % der Ausgangsspeicherung ihr Maximum erreicht. In den folgenden 24 Stunden ändert sich der Kurvenverlauf nicht. Das spricht dafür, daß sich zu diesem Zeitpunkt ein Gleichgewicht zwischen Jodination und Hormonsekretion eingestellt hat: Nach 24 Stunden liegt das ^{131}J organisch gebunden in der Schilddrüse und verläßt sie nur geringfügig bei Ausschüttung von Schilddrüsenhormon. Im gleichen Maße wird ^{131}J aus dem Blut neu in die Schilddrüse aufgenommen.

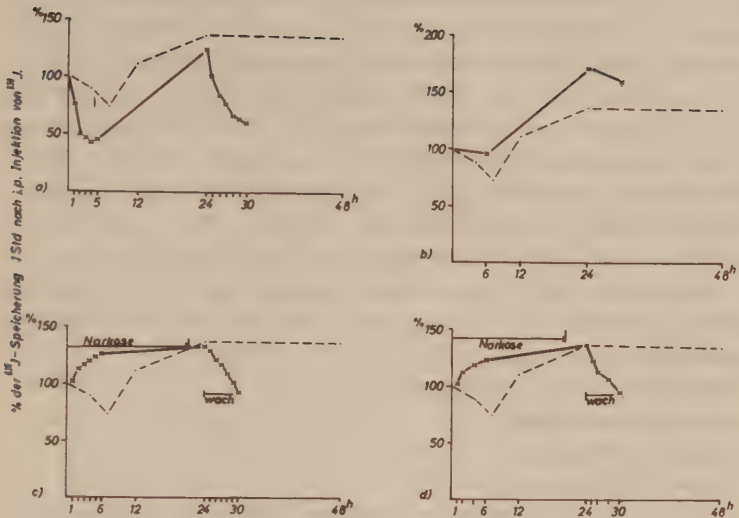


Abb. 2: ^{131}J -Speicherung der Schilddrüse von Meerschweinchen. Kontrollkurve: ----; a) Messung alle 10 min von 0 bis 5 h und von 24 bis 30 h. b) Messung nach 6, 24 und 30 h. c) Messung in Narkose (Dauer von 0 bis 23 h), ohne Narkose (ab 23 h), Meßzeiten wie a). d) Narkoseversuch, Meßzeiten wie b).

Auffallend ist die verminderte Speicherung während der ersten 6 Stunden nach der Ausgangsspeicherung. Ein Unterschied in den Meßbedingungen dieses Teils der Kurve und dem weiteren Verlauf besteht darin, daß anfangs die zeitlichen Meßabstände kürzer sind. Um zu klären, ob diese gehäuften Messungen einen Einfluß auf den Schilddrüsenumsatz haben, wurden die Meßabstände in einem weiteren Experiment nochmals verkürzt: Die zweite Kurve auf Abb. 2 a) stammt von 5 Tieren, bei denen nach Radiojodaufnahme über 6 Stunden alle 10 min die Impulsrate/min bestimmt wurde. Danach blieben die Meerschweinchen bis zur 24-h-Messung im gewohnten Stall. Der 24-h-Wert liegt im Bereich des 24-h-Wertes der Kontrollkurve. Dann aber zeigt der Verlauf vom 24-bis zum 30-h-Wert einen gleichen Abfall der Kurve wie am Vortage. Auch während dieser 6 Stunden wurde in Abständen von 10 min gemessen. (Der Übersicht halber sind in Abb. 2 nur die Meßwerte der vollen Stunden eingezeichnet).

Abb.2 b) zeigt das Gegenexperiment, in dem ein Meerschweinchen in größeren Zeitabständen gemessen wurde: Statt über 6 Stunden dauernd zu messen, wurde nur der Ausgangswert bestimmt und während dieser Zeit darauf geachtet, daß im Versuchsraum Ruhe herrschte. 6 Stunden blieb das Versuchstier in seinem Stall. Der jetzt bestimmte Speicherwert der Schilddrüse lag bei 95 % der Ausgangsspeicherung. Dann blieb das Tier abermals in Ruhe. Am folgenden Tag wurde lediglich der 24-h- und der 30-h-Wert bestimmt. Die Kurve zeigt auch hier ein 24-h-Maximum. Die Werte liegen sogar höher als die entsprechenden der Kontrolltiere. Die Versuchstiere scheinen also durch veränderte Bedingungen beeinflusst worden zu sein. Die Einflüsse, die dafür in Frage kommen, sind folgende:

1. Dauermessung auf der Bleiplatte
2. Lärm im Versuchsraum
3. Mangelnde Bewegung
4. Keine Nahrungsaufnahme.

Daher zeigt sich dieser nicht durch Therapie verursachte Abfall der Schilddrüsen-Speicherkurve nur in den ersten 6 Stunden nach Beginn eines Experiments. In dieser Zeit bleiben die Meerschweinchen aus technischen Gründen unter den genannten Bedingungen im Meßraum.

Um uns davon zu überzeugen, ob dieses den Tieren ungewohnte Milieu den Abfall der Schilddrüsen-Speicherung bewirkte, schalteten wir durch Narkose (20 %-ige Urethanlösung, 5 ccm/kg Körpergewicht) äußere Einflüsse aus: Abb.2 c). Während der ersten 20 Stunden schlief das Tier ohne Unterbrechung. Wie in Experiment 2 a) wurde über 6 Stunden alle 10 Minuten die Impulsrate/min bestimmt. Die Schilddrüse speichert von vornherein langsam und gleichmäßig und erreicht schon nach 6 Stunden 126 % (Abb.2 c). In der folgenden 18-stündigen Ruhezeit nimmt die Schilddrüse nur noch weitere 7 % Radiojod auf und liegt mit ihrem Maximum (24-h-Wert) etwa in gleicher Höhe wie die Kontrollkurve. Vom 24-h-Wert an wurde das gleiche Tier in wachem Zustand gemessen. Die Kurve fällt von 133 % (24-h-Wert) auf 92 % (30-h-Wert) ab.

Ein zweiter Narkoseversuch schließlich, in dem die Messung der Speicherwerte zu den gleichen Meßzeiten erfolgte wie in der

Kontrollmessung und in den anschließenden Dekorporierungsversuchen, sollte entscheiden: Liegt der Störungsfaktor in der Häufigkeit der Messungen oder im veränderten Milieu während der ersten 6 Stunden der Experimente?

Abb.2 d) veranschaulicht das Ergebnis: Wie im vorhergehenden Narkoseversuch speichert die Schilddrüse ohne anfänglichen Abfall. Nach 24 Stunden wurde das Tier, das inzwischen erwacht war, alle 2 Stunden bis zum 30-h-Wert gemessen. Die Kurve fällt wie der Anfangsteil der Kontrollkurve in diesem Zeitraum um ein Drittel ab.

Ein Abfallen des Speicherwertes der Schilddrüse scheint demnach nicht wie erst vermutet von der Häufigkeit der Messungen abzuhängen, da er im Narkoseversuch bei kurzfristigen und auch bei langfristigen Messungen fehlt. Der eigentümliche abfallende Speicherverlauf der Kontrollkurve mag aus der „Stress“-Situation zu erklären sein: ^{131}J , das innerhalb der ersten Stunde nach Inkorporierung zum Teil schon in organischer Bindung in der Schilddrüse vorliegt, kann das Organ unter Einfluß von „Stress“ über eine vermehrte Ausschüttung von TSH als Hormonradiojod verlassen (s. auch 64;69).

2. Hauptversuche

a) Medikation 1 h nach Radiojodaufnahme

Zunächst wurde versucht, eine Stunde nach Inkorporierung von ^{131}J die weitere Aufnahme in die Schilddrüse durch Kaliumjodid zu blockieren. Die Radiojodspeicherung wurde unter Medikation von Lugolscher Lösung verschiedener Dosis (0,04; 0,2; 2,0; 4,0 mg Jod) beobachtet. Das Ergebnis ist in Abb.3 dargestellt.

Abb.3 a): Bei einer Dosis von 0,04 mg Jod zeigt eine einmalige Applikation keinen Effekt. Die Abweichung von der Kontrollkurve liegt im Bereich der Fehlerbreite.

Abb.3 c): 0,2 mg Jod vermindern den Radiojodgehalt der Schilddrüse auch über 7 Stunden hinaus. Das bedeutet, daß diese Medikation eine Verminderung des Einbaus von Radiojod in die Schilddrüse bewirkt, die über den Anfangsabfall der Kontrolltiere (s. Vorversuche) hinausgeht und somit nicht Ausdruck einer „Stress“-Wirkung sein können.

24 Stunden nach der Medikation liegt die Speicherung bei 85 %, um 60 % niedriger als ohne Therapie. Bei Erhöhung der Dosis um eine weitere Zehnerpotenz zeichnet sich kein besserer Effekt ab (Abb. 3 b) und d).

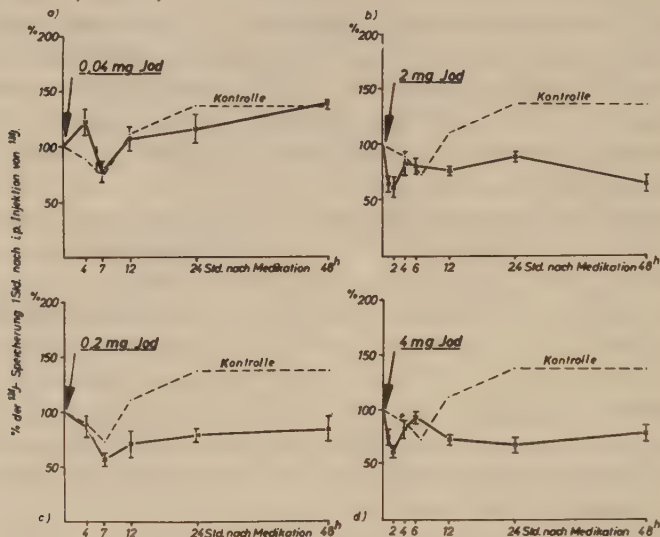


Abb. 3: Änderung im ^{131}J -Gehalt der Schilddrüse von Meerschweinchen nach Einzelapplikation von Jod 1 h nach Aufnahme von $10 \mu\text{C}$ ^{131}J . 1-h-Speicherung = 100 %. a) 0,04; b) 2,0; c) 0,2; d) 4,0 mg Jod.

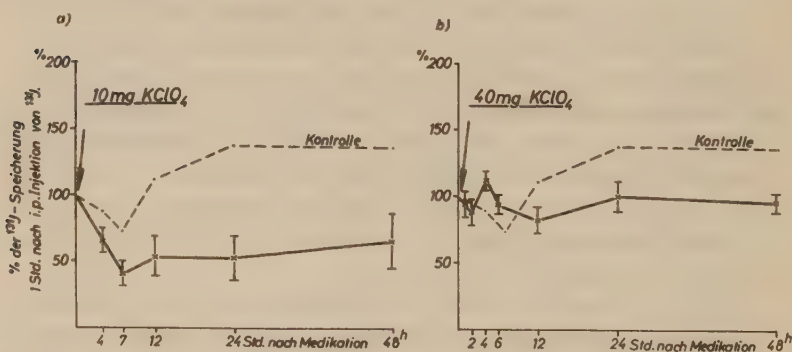


Abb. 4: Änderungen im ^{131}J -Gehalt der Schilddrüse von Meerschweinchen nach Einzelapplikation von a) 10 mg; b) 40 mg Perchlorat.

In derselben Versuchsanordnung therapierten wir zwei Gruppen von je 5 Meerschweinchen a) mit 10 und b) mit 40 mg Perchlorat. Bei einmaliger Applikation von 10 mg Perchlorat zeigt der 7-h-Wert nur noch 45 % der Ausgangsspeicherung. Danach steigt die Kurve um 13 % zum 12-h-Wert und um weitere 12 % auf 70 % im 48-h-Wert an (Abb.4 a).

Die vierfache Dosis zeigt keinen besseren Effekt (Abb.4 b).

Abb.5: Die Schilddrüsen-speicherkurve einer Tiergruppe unter TSH-Belastung 1 Stunde nach Aufnahme von Radiojod unterscheidet sich nicht von der Kontrollkurve (Abb.5 a). In Kombination mit 10 oder 20 mg Perchlorat ergibt sich kein Effekt, der über den von Perchlorat allein hinausgeht (Abb.5 b,c,d). Die 15 Tiere dieser Gruppen bestätigen die Wirkung des Perchlorats, bzw. die Wirkungslosigkeit von TSH der angegebenen Dosis zu diesem Zeitpunkt.

Diskussion: 24 Stunden nach Radiojodaufnahme liegt das Maximum der Schilddrüsen-speicherung in der Kontrollgruppe bei 137 %. Zu diesem Zeitpunkt kann ein Gleichgewicht zwischen Aufnahme und Abgabe von ^{131}J in der Schilddrüse angenommen werden, da sich der Wert in den folgenden 24 Stunden nicht ändert.

Perchlorat erweist sich bei einmaliger Applikation von 10 mg als das günstigste unserer Pharmaka, indem es eine Aufnahme von ^{131}J durch kompetitive Hemmung so herabsetzt, daß nach 24 Stunden nur 53 % der 1-h-Speicherung in der Schilddrüse vorhanden sind. Eine dosisabhängige Blockierung der Schilddrüse gegen Jodionen, wie sie von Sturm und Maßmann (62) beschrieben wird, läßt sich hierbei nicht bestätigen. Allerdings findet sich nach anfänglicher Depression des thyreoidalen Jodumsatzes eine Wiederaufnahme von Radiojod. Diese mag als „Rückstoßphänomen“ gedeutet werden (5;37;45;47;68;76), oder es handelt sich einfach um Re-utilisation bei nachlassender Blockierung, da das Perchlorat rasch ausgeschieden wird. Diese nachlassende Wirkung des Perchlorats, die auch Stanbury und Wyngaarden (81) beschrieben und deuteten, legt eine Wiederholung der Applikation nahe (s. auch 4;11;46;50;51;54;55;74).

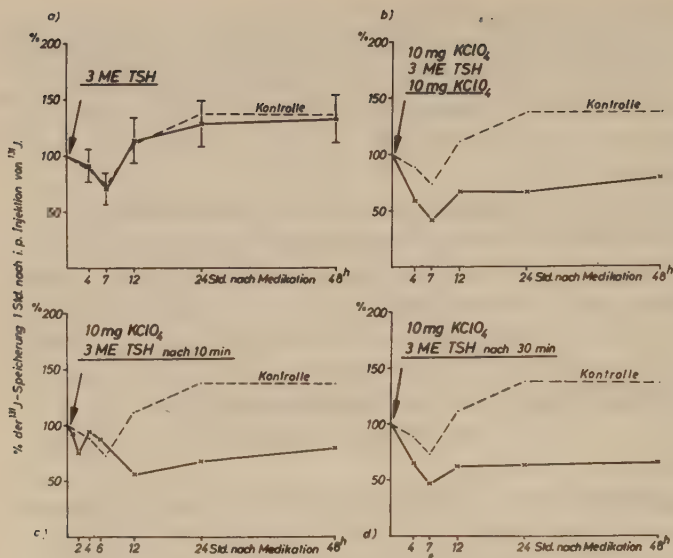


Abb.5: Änderungen im ^{131}J -Gehalt der Schilddrüse von Meerschweinchen nach Einzelapplikation von a) 3 ME TSH; b) 3 ME TSH + 20 mg Perchlorat; c) 10 mg Perchlorat + 3 ME TSH 10 min danach; d) 10 mg Perchlorat + 3 ME TSH 30 min danach.

b) Medikation 3 h nach Radiojodaufnahme

Entsprechend untersuchten wir zunächst die Wirkung einer Medikation 3 Stunden nach Aufnahme des ^{131}J in den Körper. Nach den Erfahrungen mit Experiment 2 begnügten wir uns diesmal mit zwei Joddosen: 2,0 und 4,0 mg Jod.

Abb.6: Dabei blieben die Tiere nach Bestimmung des Ausgangswertes 3 Stunden in Ruhe im Stall, d. h. ohne Medikation. Ihre Schilddrüsen-speicherung während dieser Zeit verläuft wie die der Kontrolltiere. Dann beginnt unter dem Pfeil (2,0 mg Jod) die Medikationskurve. Sie verläuft weiter wie die Kontrollkurve und zeigt erst nach 6 Stunden einen verringerten ^{131}J -Gehalt in der Schilddrüse (70 %). Nach geringem Wiederanstieg fällt sie im 48-h-Wert auf 60 % ab. Auch die doppelte Dosis zeigt einen Effekt erst nach 6 Stunden, erreicht aber schon nach 12 Stunden 60 % und fällt zum 48-h-Wert sogar auf 40 % der Ausgangsspeicherung.

Die höhere Dosis erweist sich also zu diesem Zeitpunkt als günstiger.

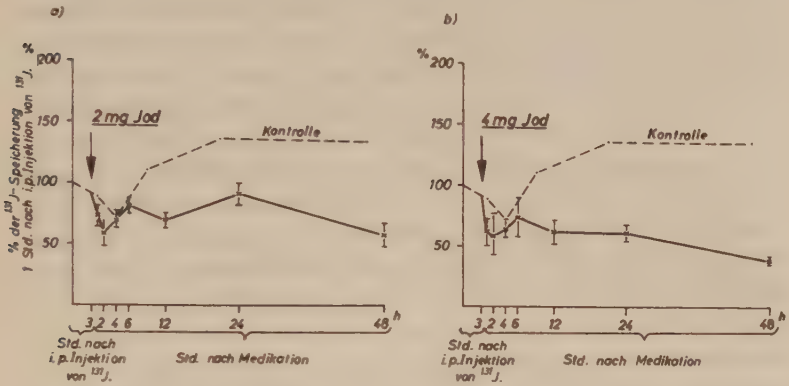


Abb. 6: Änderung im ^{131}J -Gehalt der Schilddrüse von Meerschweinchen nach Einzelapplikation von a) 2,0, b) 4,0 mg Jod, 3 h nach Radiojodaufnahme.

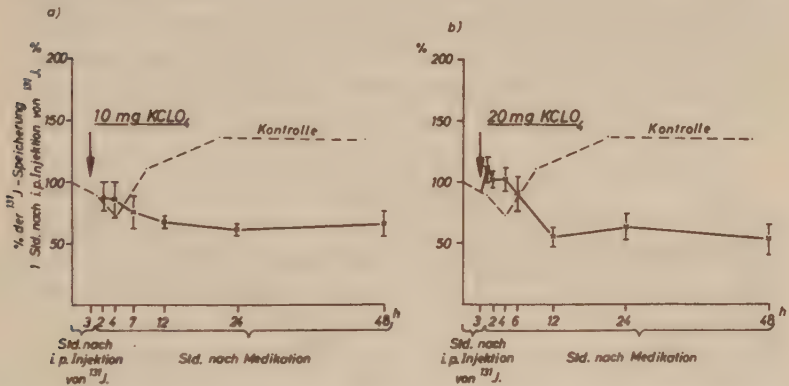


Abb. 7: Änderungen im ^{131}J -Gehalt der Schilddrüse von Meerschweinchen nach einmaliger Medikation von a) 10, b) 20 mg KClO_4 , 3 h nach Radiojodaufnahme.

Abb.7 a): Eine Medikation mit 10 mg KClO_4 3 Stunden nach ^{131}J -Injektion ergibt zunächst während 7 Stunden einen geringen Abfall, und erst dann trennt sich die Kurve deutlich von der Kontrolle. Sie erreicht nach flachem Verlauf bei 24 h ihr Minimum (60 %) und steigt bis zum 48-h-Wert leicht an.

Abb.7 b): Unter 20 mg Perchlorat steigt die Radiojodspeicherung der Schilddrüse in der ersten Stunde um 20 % an, erreicht aber zur 12-h-Messung die Werte der Gruppe 7 a) und verläuft parallel zu der vorigen Kurve bis zum 48-h-Wert. Wiederum zeigt eine Verdoppelung der Dosis keine signifikante Abweichung. Nach Ausbleiben einer Verminderung des Radiojodgehaltes der Schilddrüse durch TSH 1 Stunde nach Radiojod-Aufnahme, wurde in einem weiteren Experiment versucht, 3 Stunden danach mit TSH eine Ausschüttung zu bewirken.

In Abb.8 findet sich unter Therapie von 6 ME TSH die Aufnahme von ^{131}J in die Schilddrüse nicht nur unbeeinflusst (wie in Abb.5 a), sondern vermehrt. 6 Stunden nach der Medikation steigt die Kurve über das Niveau der Kontrolle an; und zwar liegt der 12-h-Wert um 40 % und der 24-h-Wert um 80 % höher als die Kontrollwerte. Dabei zeigen sich allerdings erhebliche Unterschiede der Meßwerte der einzelnen Tiere (große Mittelwertabweichung).

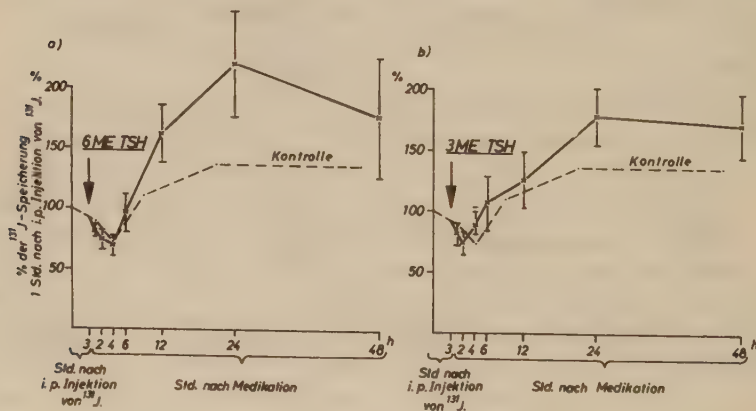


Abb.8: Änderungen im ^{131}J -Gehalt der Schilddrüse von Meerschweinchen bei einmaliger Applikation von a) 6 ME TSH, b) 3 ME TSH, 3 h nach Radiojodinjektion.

Abb.8 b): Die auf die Hälfte reduzierte Dosis (3 ME TSH) ergibt eine Speicherkurve, die nach oben verschoben parallel zur Kontrollkurve verläuft. Auch hier ist (wie in Abb.8 a) der mittlere Fehler sehr groß. Die Speicherung erreicht nicht die extreme Höhe der vorigen Kurve, so daß nur bei einer Dosis von 6 ME TSH 3 Stunden nach Radiojodaufnahme von einer deutlich vermehrten Radiojodspeicherung gesprochen werden kann.

Diskussion: Eine Jodschwemme und eine Blockierung der Aufnahme durch Perchlorat erweisen sich - 3 Stunden nach Inkorporierung von Radiojod verabfolgt - als etwa gleich wirksam. TSH scheint vor allem in höheren Dosen zu diesem Zeitpunkt kontraindiziert, da es die Speicherung verstärkt.

c) Medikation 24 h nach Radiojodaufnahme

Wie schon 1 und 3 Stunden nach Injektion von ^{131}J wurde zunächst eine Jodschwemme mit 2,0 und 4,0 mg Jod versucht (Abb.9 a) und b). Abb.9 a): zeigt anfangs einen Abfall auf 26 % im 12-h-Wert nach Einsetzen der Therapie (d.h. 36 h nach Inkorporierung). Es folgt ein steiler Anstieg bis zur Kontrollkurve im 24-h-Wert. Im weiteren Verlauf fällt die Kurve nur wenig mehr ab als die Kontrollkurve. Betrachtet man anschließend die Speicherkurve der mit 4,0 mg Jod therapierten Gruppe (Abb.9 b), so fällt eine erstaunliche Übereinstimmung mit der vorigen auf.

Eine Gabe von 10 mg Perchlorat, die 24 Stunden nach Inkorporierung von ^{131}J verabfolgt wurde, senkt den Radiojodgehalt der Schilddrüse auf 90 % des Ausgangswertes (Abb. 10 a). Dieser Effekt tritt schon 12 Stunden nach der Medikation ein und wird in den folgenden 24 Stunden kaum deutlicher, weil dann auch die Kontrollkurve leicht abfällt.

Abb.10 b): Deutlicher ist der Abfall der Kurve nach einer Gabe von 20 mg KClO_4 . Schon nach den ersten 6 Stunden liegt die Speicherung nur noch bei 50 %; nach 12 Stunden sinkt sie auf 40 % ab und steigt dann gegen den 48-h-Wert geringfügig wieder an, möglicherweise infolge rascher Ausscheidung und somit nachlassender Wirkung von Perchlorat.

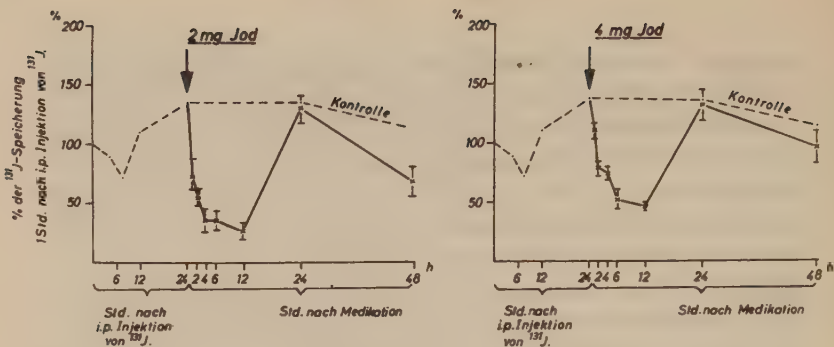


Abb. 9: Änderungen im ^{131}I -Gehalt der Schilddrüse von Meerschweinchen, einmalige Applikation von a) 2,0; b) 4,0 mg Jod - 24 Stunden nach Injektion von Radiojod.

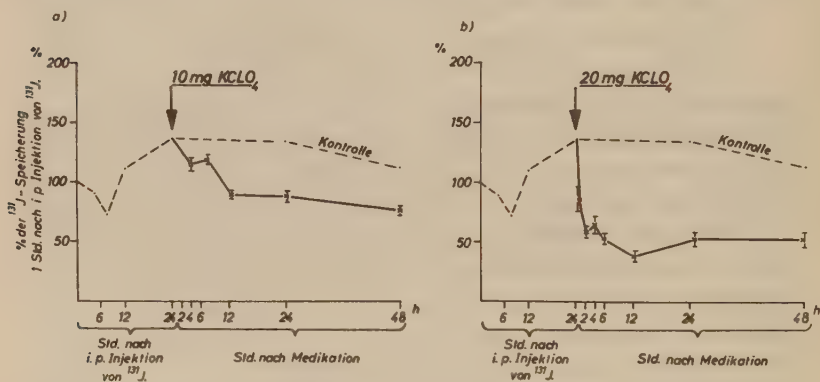


Abb. 10: Änderungen im ^{131}I -Gehalt der Schilddrüse von Meerschweinchen nach einmaliger Applikation von a) 10; b) 20 mg Perchlorat - 24 Stunden nach Radiojodaufnahme.

Abb.11: 6 ME TSH bewirken (zu diesem Zeitpunkt appliziert) in der ersten Stunde einen steilen Abfall des Radiojodgehaltes der Schilddrüse, jedoch kehrt die Kurve im 4-h-Wert wieder auf die Höhe zur Zeit der Medikation zurück. Dann erst fällt sie endgültig bis auf knapp 40 % (12-h-Wert) und steigt nicht wieder an.

Das Ergebnis einer einmaligen Applikation von 3 ME TSH liegt nicht so günstig. Über einen kurzen Anstieg um 60 % wird nach 12 Stunden mit 64 % das Minimum erreicht, von wo aus die Kurve wieder auf 86 % (48-h-Wert) ansteigt (Abb.11 b).

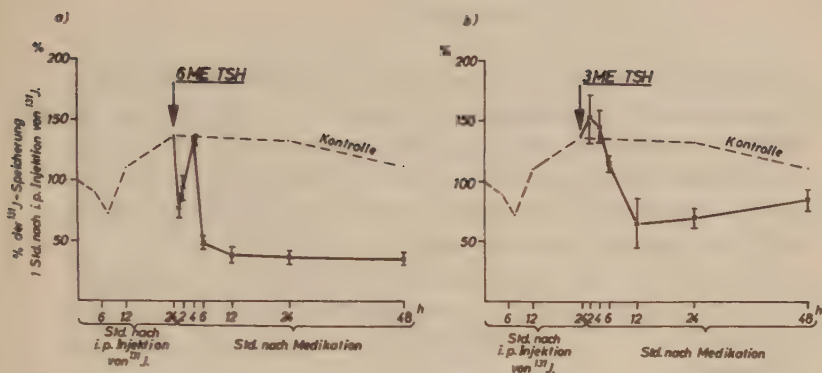


Abb.11: Änderungen im ^{131}J -Gehalt der Schilddrüse von Meer-schweinchen nach einmaliger Medikation mit a) 6; b) 3 ME TSH 24 h nach Radiojodaufnahme.

Diskussion: In der Einzelmedikation 24 Stunden nach Injektion von ^{131}J wird die Wirkung von Perchlorat und Jod durch TSH übertroffen. TSH, von dem wir in der Medikationsreihe 3 Stunden nach Radiojodaufnahme sagen mußten, es sei kontraindiziert, erweist sich einen Tag nach Inkorporierung von ^{131}J als günstigstes unserer Medikamente zu dessen Ausschwemmung aus der Schilddrüse. Zu dieser Zeit liegt nahezu alles von der Schilddrüse gespeicherte Radiojod in organischer Bindung vor, so daß es einem Angriff des HVL-Hormons zugänglich ist. Jod und Perchlorat dagegen können lediglich die geringe Aufnahmerate an Radiojod zu dieser Zeit daran hindern, in die Schilddrüse einzuwandern.

d) Zusammenfassung der bisherigen Ergebnisse

Bei einmaliger Applikation erweist sich eine Dosis von 10 mg Perchlorat für Meerschweinchen von 300 g Körpergewicht als besonders wirksam zur Senkung des Radiojodgehaltes der Schilddrüse; und zwar ist der Effekt am größten, je früher die Medikation einsetzt. Höhere Dosierung wirkte sich nur dann günstig aus, wenn das Thyreostatikum 24 h nach Radiojodaufnahme gegeben wurde. Dann aber war der Ausschüttungseffekt des TSH deutlicher als die Blockierung der Jodination durch Perchlorat.

e) Dauermedikation

Der Gedanke an eine Kombination dieser beiden Effekte lag nahe. Eine kombinierte Behandlung mit Perchlorat, Jod und TSH über 30 Stunden erweitert die Versuchsreihen. Zuerst wurde sie 1 Stunde nach Aufnahme des Radionuklides erprobt. Die Erfahrungen mit den Einzelapplikationen (Nachlassen des Blockierungseffektes) veranlaßten zu folgendem Medikationsschema:

6-stündliche Gabe von 10 mg Perchlorat (erste Gabe zu Beginn der Therapie). Begründung: 1. Beste Wirkung bei Einzeldosis zu diesem Zeitpunkt. 2. Nachlassen des Jodinationsblockes nach 6 Stunden.

Intermittierende Verabfolgung von 2,0 mg Jod (9, 15 und 27 h nach Medikationsbeginn). Begründung: Vermeidung der Jodverarmung der Schilddrüse unter dauerndem Jodinationsblock (15).

Einmalige Applikation von 6 ME TSH 24 h nach der 1. Medikation. Begründung: Beste Wirkung bei Einzeldosis zu diesem Zeitpunkt. Diese Kombination der drei Pharmaka wird im folgenden „Dauertherapie“ genannt.

In Abb.12 ist die „Dauermedikation“, begonnen 1 Stunde nach Aufnahme von Radiojod, dargestellt. Nach 6 Stunden sind noch 46% des Ausgangswertes in der Schilddrüse nachweisbar. Ohne wieder anzusteigen verläuft die Kurve bis zum 48-h-Wert mit 8 % der Ausgangsspeicherung.

Auch 3 Stunden nach Aufnahme von Radiojod konnte eine Einzeldosis Jod, Perchlorat oder TSH das Nuklid nur mangelhaft aus der Schilddrüse entfernen (s. Abb.6; 7; 8). Abb.13 veranschaulicht den Effekt unserer „Dauertherapie“ zu diesem Zeitpunkt. Auch hier gelingt eine Beschleunigung der Abgabe von Radiojod, die den Effekt einmaliger Applikation weit übertrifft: 12 Stunden nach Therapiebeginn sind nur 17 % der Ausgangsspeicherung, nach weiteren 36 Stunden nur noch 9 % in der Schilddrüse verblieben (s. Abb.13).

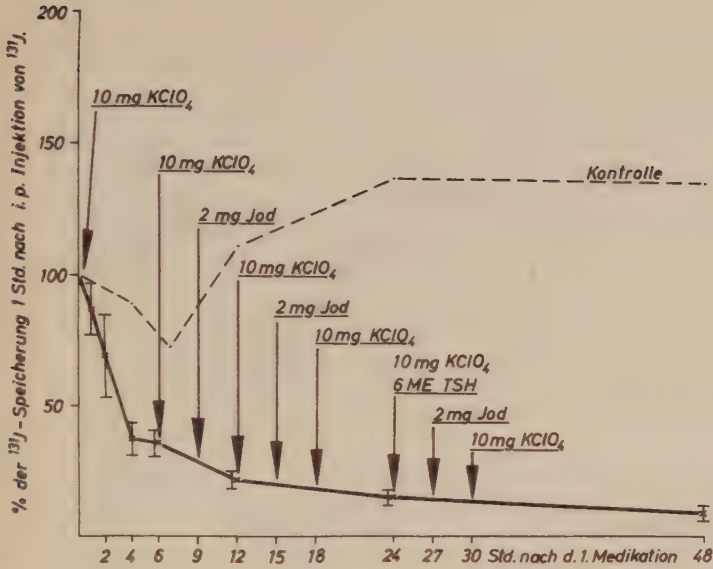


Abb.12: Änderungen im ^{131}J -Gehalt der Schilddrüse von Meerschweinchen unter „Dauertherapie“, Beginn 1 h nach Radiojodaufnahme.

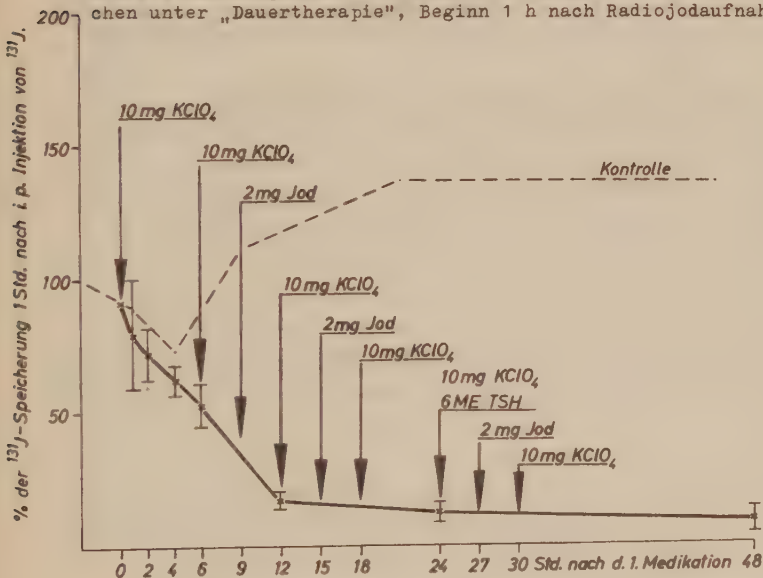


Abb.13: Änderungen im ^{131}J -Gehalt der Schilddrüse von Meerschweinchen unter „Dauermedikation“, Beginn 3 h nach Radiojodaufnahme.

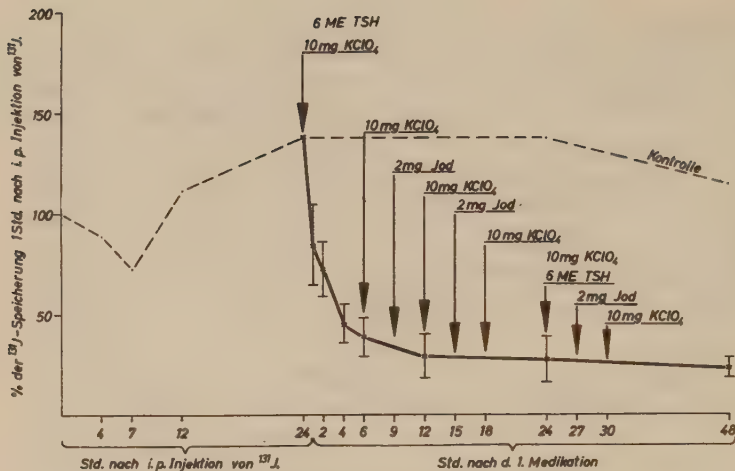


Abb.14: Änderungen im ^{131}J -Gehalt der Schilddrüse von Meerschweinchen unter „Dauertherapie“, Beginn 24 h nach Radiojodaufnahme.

Der Versuch, das günstige Ergebnis der „Dauertherapie“ in den beiden vorigen Versuchen zu einem späteren Zeitpunkt zu reproduzieren, erweist sich als erfolgreich. Entsprechend den mit TSH gewonnenen Erfahrungen beginnen wir 24 Stunden nach Radiojodaufnahme mit 6 ME TSH. Darauf folgen wie in den Experimenten 13) und 14) 6-stündliche Gaben von 10 mg Perchlorat, 3 intermittierende Jod-Applikationen (je 2,0 mg) und weitere 6 ME TSH 24 h nach Beginn der Medikation (s. Abb.14). Die Kurve beginnt im Speichermaximum der Kontrollkurve, 24 Stunden nach Radiojodaufnahme. In den ersten 12 Stunden nach Beginn der Medikation fällt sie auf 28 % und erreicht im 48-h-Wert ihr Minimum mit 23 % der Ausgangsspeicherung.

Nach diesen Ergebnissen interessierte die Frage, ob selbst zwei Tage nach Inkorporierung von Radiojod ein fördernder Eingriff zur Dekorporierung möglich ist. Es wurde daher versucht, nach 48 h die gleiche „Dauertherapie“ anzuwenden (s. Abb.15).

In Abb.15 ist der erste Teil des Diagramms zeitlich gerafft. Diesmal wurden die Versuchstiere während 48 Stunden nach Inkorporierung von ^{131}J unbeeinflusst gelassen. Dann setzte die Dauermedikation ein. Die Schilddrüsen-speicherung fällt in 12 Stunden auf 34 % ab. Nach 48 Stunden (unter Therapie) sind nur noch 29 % der Ausgangsspeicherung in der Schilddrüse nachweisbar. Die Kontrollkurve dagegen beginnt zu dieser Zeit erst ganz allmählich abzufallen.

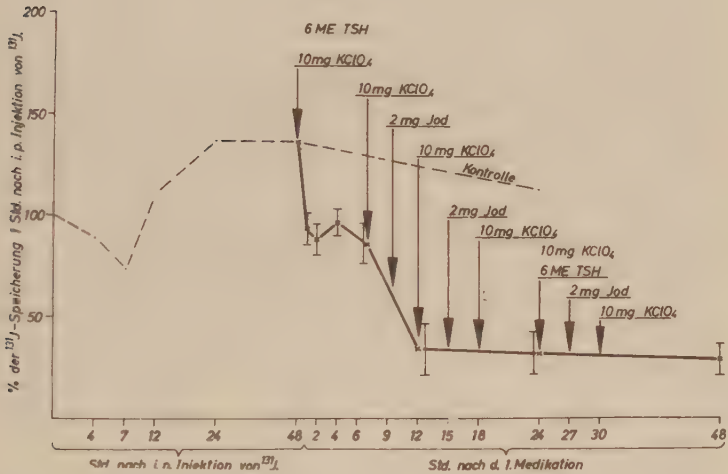


Abb.15: Änderung im ^{131}J -Gehalt der Schilddrüse von Meerschweinchen unter „Dauertherapie“, Beginn 48 Stunden nach Radiojodaufnahme.

Diskussion: Da die Wirkung einer einmaligen Applikation von 10 mg Perchlorat nach 6 Stunden nachläßt, wurde diese Injektion in Abständen von 6 Stunden wiederholt, um die Schilddrüse anhaltend gegen die Aufnahme von Radiojod zu blockieren. Nach 24 Stunden mußte dann zunächst organisch gebundenes Radiojod ausgeschüttet werden. Dies erreichten wir durch einmalige Gabe von 6 ME TSH. Weitere 6-stündliche Perchloratbehandlung verhindert anschließend den Wiedereinbau des Radiojods in die Schilddrüse. Intermittierende Gaben von Jod sollten eine eventuelle Jodverarmung des Organs unter dem Thyreostatikum verhindern. Zu allen besprochenen Medikationszeiten beschleunigt unsere „Dauertherapie“ die Ausscheidung von Radiojod optimal. -

Die experimentellen Untersuchungen, die soeben besprochen wurden, berücksichtigten ausschließlich die Radiojodspeicherung der Schilddrüse, da sie das „kritische Organ“ für Jod ist. Zwar gelang es mit Hilfe unserer „Dauertherapie“, in den ersten 48 Stunden nach Inkorporierung Radiojod aus diesem Organ fast völlig zu verdrängen. Was aber geschieht mit dem radioaktiven Jod, das unter „Dauertherapie“ die Schilddrüse verläßt und im Blut kreist? Es wurde in allen Gruppen neben der Schilddrüsen-speicherung das Maximum des Radiojodgehaltes im Körper zu den gleichen Meßzeiten bestimmt (Abb.16).

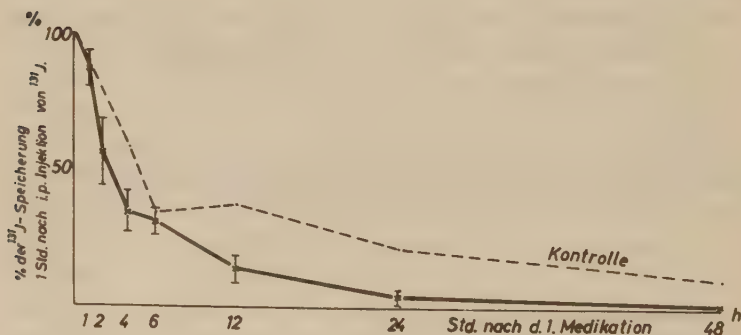


Abb.16: ----- : Kontrolle; x-----x : „Dauermedikation“. Änderung des Radiojodgehaltes im Körper.

Auf Abb.16 ist ein Vergleich angestellt zwischen Körperkontrollkurve und Speicherkurve über dem Bauchraum bei einer Gruppe unter „Dauertherapie“. Schon die Kontrollkurve fällt bis zum 48-h-Wert auf 11 % ihres Ausgangswertes ab. Offenbar beschleunigt unsere Behandlung auch die Ausscheidung aus dem Körper, denn die Werte liegen ausnahmslos unter denen der Kontrolle. Mit 4 % bei 24 Stunden und 1 % bei 48 Stunden ist die Ausscheidung von ^{131}J aus dem Körper nahezu vollständig.

Auch unter Einzelapplikation von Jod, Perchlorat oder TSH wurde die Ausscheidung von Radiojod aus dem Körper günstig beeinflusst. Jedoch war diese dort nie so weitgehend wie unter „Dauertherapie“. Der Schwund von Radiojod aus dem gemessenen Bauchraum entsteht bei den Kontrolltieren durch Ausscheidung über die Nieren und Abwandern aus dem Blut in die Schilddrüse. Unter „Dauertherapie“ muß eine vermehrte Abgabe in Harn und Galle angenommen werden, da Radiojod sowohl aus der Schilddrüse wie aus dem Körper verschwindet. Die Befürchtung, daß unsere Therapie nur den Einbau von radioaktiven Jod in die Schilddrüse hemmt, scheint demnach unbegründet.

Es ist eine andere Frage, ob die Ausscheidung des ^{131}J aus dem Körper eventuell durch Verabfolgung von Diuretika weiter beschleunigt werden kann. Abb.17 soll den Versuch mit dem Quecksilberdiuretikum Salyrgan^R (Hoechst) und Hydrochlorthiazid Esidrix^R (Ciba) veranschaulichen.

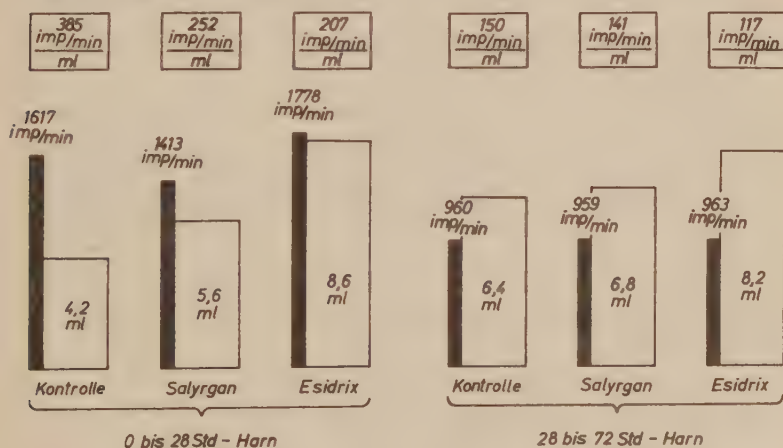


Abb.17: Änderung der Ausscheidung von ^{131}J im Harn von Meerschweinchen unter Einfluß der Diuretika Salyrgan und Esidrix (10 bzw. 0,5 mg).

Abb.17: Auf den Tafeln oben im Bild steht jeweils die Impulsrate/min/ml Harn (Mittelwert von je 5 oder 8 Tieren). Sie geben die Radiojodkonzentration des Harns wieder.

Unter den Tafeln zeigen die schwarzen Säulen die absolute Größe der Impulsrate/min des jeweiligen Gesamt-28-h-Harns an. Die großen weißen Felder daneben das 28-h-Harnvolumen. Diese ist gegenüber der Kontrolle durch Salyrgan 1,35-mal vergrößert, durch Esidrix etwa verdoppelt. Die beiden benutzten Diuretika verursachen also bei unseren Versuchstieren zwar eine Diurese (vergrößertes Harnvolumen), jedoch keine Jodurese (vermehrte Jodausscheidung im Harn). Das trifft auch für die Harnmengen zu, die über den Zeitraum von 28- bis 72 Stunden gesammelt wurden; Der diuretische Effekt hat nachgelassen, die Ausscheidung von Radiojod im Harn ist nicht gesteigert. Diese Diuretika können also unsere „Dauertherapie“ nicht unterstützen (s. auch 75;90).

T a b e l l e n

Übersicht über die Vorversuche

Nr	Therapie	Tier- zahl	MW	Zeit nach der Ausgangsmessung (h)						
				MA	4	7	12	24	48	
1	keine (Kontrolle)	5	MW		89	73	111	137	136	
			MA		7	5	20	10	12	
				stündliche Werte der 10-min-Messung						
1 a	keine ("Stress")	1		h 1	2	3	4	5	6	
			MW	100	74	49	46	43	46	
			MA	-	5	4	7	2	3	
				h 25	26	27	28	29	30	
			MW	101	86	74	65	63	59	
			MA	7	3	4	2	4	3	
				Zeit nach Inkorporierung von ¹³¹ J						
	keine	5		1	6	24	30			
			MW	100	95	172	158			
			MA	-	3	12	12			
				Zeit nach der Ausgangsmessung (h)						
1 c	keine: (Narkose) aus Narkose erwacht, stündliche Werte der 10-min-Messung:	1		1	2	3	4	5	6 h	
			MW	101	112	116	120	122	125	
				25	25	26	27	28	29	30 h
			MW	133	128	120	116	109	101	92
1 d	keine: (Narkose)	1		Zeit nach der Ausgangsmessung (h)						
				1	2	4	6	h		
			MW	102	112	118	123			
				24	25	26	28	30	h	
			MW	137	123	112	107	94		

Übersicht über die Medikation 1 h nach ^{131}J -Injektion:

Nr	Therapie	Tier- zahl	MW MA	Zeit nach der Ausgangsmessung (h)							
				1	2	4	6	7	12	24	48 h
2 a	0,04 mg J	5	MW	-	-	122	-	76	107	114	137
			MA	-	-	11	-	7	10	16	2
2 b	2,0 mg J	5	MW	65	62	83	81	-	76	88	65
			MA	7	2	10	6	-	4	5	7
2 c	0,2 mg J	5	MW	-	-	86	-	57	70	79	83
			MA	-	-	9	-	7	13	6	11
2 d	4,0 mg J	5	MW	76	64	83	95	-	73	97	78
			MA	8	4	9	5	-	3	6	8
3 a	10 mg KClO_4	5	MW	-	-	68	-	41	54	53	65
			MA	-	-	8	-	9	15	16	21
3 b	40 mg KClO_4	5	MW	93	85	112	93	-	72	100	94
			MA	10	9	7	7	-	10	11	7
4 a	3 ME TSH	5	MW	-	-	90	-	69	112	128	133
			MA	-	-	15	-	14	20	21	21
4 b	20 mg KClO_4 3 ME TSH	4 2	MW	92	75	94	87	-	55	66	79
4 c	10 mg KClO_4 3 ME TSH 10 min danach	4 2	MW	-	-	58	-	42	58	56	69
4 d	10 mg KClO_4 3 ME TSH 30 min danach	4 2	MW	-	-	65	-	47	62	63	62
Dauertherapie		10	<u>Schilddrüse</u>								
			MW	87	70	38	36	-	22	15	9
			MA	11	12	8	5	-	4	2	1
Dauertherapie		10	<u>Abdomen</u>								
			MW	75	56	34	32	-	15	4	2
			MA	11	12	8	5	-	4	2	1
keine		5	<u>Kontrolle (abdomen)</u>								
			MW	-	-	59	-	35	39	22	10
			MA	-	-	5	-	7	10	3	4

Übersicht der Medikation 3 h nach ^{131}J -Injektion:

Therapie	Tierzahl	MW	Zeit nach der Ausgangsmessung (h)						
			1	2	4	6	12	24	48
2,0 mg J	5	MW	72	59	70	80	69	91	58
		MA	10	10	8	5	4	8	10
4,0 mg J	5	MW	62	59	64	73	62	61	38
		MA	14	19	4	17	11	6	2
10 mg KCLO ₄	5	MW	89	87	86	76	67	61	66
		MA	12	12	15	14	5	5	10
20 mg KCLO ₄	5	MW	112	101	102	91	55	63	53
		MA	9	8	10	20	6	11	12
6 ME TSH	5	MW	85	75	70	96	161	219	175
		MA	11	8	8	16	25	44	49
3 ME TSH	5	MW	81	73	88	107	125	178	169
		MA	8	9	16	22	25	23	26
Dauertherapie 10		MW	79	72	62	53	17	12	9
		MA	21	10	6	9	3	4	5

Übersicht der Medikation 24 h nach ^{131}J -Injektion:

2,0 mg J	5	MW	71	54	35	35	26	130	67
		MA	20	14	13	11	7	19	20
4,0 mg J	5	MW	110	78	73	53	47	132	95
		MA	7	7	3	10	2	18	18
10 mg KCLO ₄	5	MW	-	-	116	119	89	88	76
		MA	-	-	4	4	6	7	5
20 mg KCLO ₄	5	MW	86	58	64	53	38	53	52
		MA	15	4	9	6	5	9	7
6 ME TSH	5	MW	78	94	134	47	39	36	35
		MA	10	12	5	6	9	8	9
3 ME TSH	5	MW	- 154	145	115	65	70	85	
		MA	- 18	8	29	10	14	23	
Dauertherapie 10		MW	84	72	45	38	28	27	23
		MA	20	14	10	10	11	11	5

Dauertherapie 48 h nach ^{131}J -Injektion:

10	MW	93	88	96	85	34	32	29
	MA	8	8	6	10	12	11	8

Z u s a m m e n f a s s u n g

In Experimenten an über 250 Meerschweinchen, von denen Gruppen zu 5 oder 10 Tieren zur Auswertung gelangten, wurde versucht, inkorporiertes ^{131}J wider aus der Schilddrüse und dem Körper zu eliminieren. Der Einfluß von Perchlorat, Jod und TSH auf die Radiojodspeicherung wurde in vivo an der Schilddrüse und dem Bauchraum beobachtet. Außerdem wurde versucht, mit Diuretika (Salyrgan und Esidrix) eine Jodurese zu bewirken und dadurch die Dekorporierung von Radiojod zu beschleunigen.

Kontrolltiere bekamen lediglich 10 μC ^{131}J i.p. Die Dekorporierungsmedikation wurde als Einzeldosis 1, 3 oder 24 Stunden nach Radiojodaufnahme gegeben. Der in den ersten 6 Stunden beobachtete Abfall der Schilddrüsen-Kontrollkurve wird als durch „Stress“ verursacht aufgefaßt: Bei Messungen mit größerem zeitlichen Intervall (ohne Stress) und bei Dauermessung in Narkose blieb er aus. Eine Interpretation des Anfangsteils unserer Medikationskurven muß daher den Stress berücksichtigen. In den Versuchsreihen, bei denen 1 oder 3 Stunden nach ^{131}J -Injektion eine Einzelapplikation versucht wurde, erweist sich Perchlorat als die wirksamste der drei Substanzen. Es gelingt dabei, 50 % der Ausgangsspeicherung für 6 Stunden aus der Schilddrüse zu entfernen. Dann aber läßt die Wirkung der Einzeldosis nach. TSH ist zu dieser Zeit kontraindiziert, weil die Schilddrüse dabei vermehrt Radiojod speichert. Nach 24 Stunden liegt das ^{131}J vornehmlich als Hormonradiojod in der Schilddrüse. Jetzt läßt sich ein deutlicher Effekt durch TSH nachweisen. Das Hormon übertrifft zu diesem Zeitpunkt die Thyreostatika, da diese während des Gleichgewichtes im ^{131}J -Stoffwechsel kaum einen Angriffspunkt finden. Jedoch ist auch hierbei eine Einzeldosis nicht voll wirksam. Deshalb wurden in einer „Dauertherapie“ die Effekte von Jod, Perchlorat und TSH kombiniert, und zwar unter Berücksichtigung ihrer optimalen Wirkungszeiten. Die Dauertherapie wurde zu allen Medikationszeiten erprobt und erwies sich selbst nach 2 Tagen noch als äußerst wirksam. Sie übertraf die Einzelmedikation in allen Fällen. Darüberhinaus scheint sie auch die Ausscheidung von ^{131}J aus dem Bauchraum zu beschleunigen. Für eine Dekorporierung von

Radiojod besteht die günstigste von uns beobachtete Behandlung in:

-
1. 6-stündlich Perchlorat
 2. intermittierend Jod
 3. TSH nach 24 Stunden
-

L i t e r a t u r v e r z e i c h n i s

1. ABELIN, I. Schweiz. Med. Wschr. Band II (1938) S. 803
2. ANDREWS, G.A., KNISELY, R.M., BIGELOW, R.R., ROOT, S.W., and BRUCER, M. Am. J. of Med. 16 (1954) S. 372
3. ASLING, C.W., JOHNSTON, M.E., DURBIN, B.W., and HAMILTON, J.G. Univ. Calif. Radiation Lab. UCRL (1956) S. 3398
4. BEUTHE, D. Fortschritte der Medizin 11 (1959) S. 317
5. BLACKBURN, C.M. et al. J. of Clin. Endocrinol. and Metabolism 11 (1951) S. 1503
6. BLOM, P.S. Acta Endocrinol. Suppl. 21 (1954)
7. BLUM, F. Schweiz. Med. Wschr. (1941) S. 1612
8. --, - " " " (1951) S. 513
9. --, - Heft 49, Fischer-Verlag-Jena (1953)
10. CHAIKOFF, I.L., et al. Endocrinology 40 (1947) S. 47
11. CHONÉ, B., DESAGA, H. und TELLER, H. Münch. Med. Wschr. 36 (1958) S. 1326
12. CROOKS, J., and WAYNE, E.J. Lancet I (1960) S. 401
13. DAILEY, M.E., LINDSAY, S., and MILLER, E.R. J. of Clin. Endocrinology and Metabolism 13 (1953) S. 1513
14. DEGLMANN, H. Die Medizinische 36 (1958) S. 1403
15. DESAGA, H. Strahlentherapie 109 (1959) S. 1
16. DURAND, J. Bull. Soc. Chim. Biol. (Paris) 20 (1938) S. 423
17. EGER, W., KLEINSORG, H. u. KRÜSKEMPER, H.L. Z. exper. Med. 125 (1955) S. 552
18. EICHLER, O. Arch. exper. Path. u. Pharm. 144 (1929) S. 251
19. FRANKLIN, A.L., CHAIKOFF, I.L., and LERNER, S.R. J. of Biol. Chem. 153 (1944) S. 151
20. FREEDBERG, A.S., KURLAND, G.S., and BLUMGART, H.L. J. of Clin. Endocrinology and Metabolism 12 (1952) S. 1315
21. GODWIN, J.T., DUFFY, B.J., FITZGERALD, P.J., TRUNNELL, J.B., and RAWSON, R.W. Cancer 4 (1951) S. 936
22. GOLDBERG, R.C., and CHAIKOFF, I.L. Endocrinology 46 (1950) S. 91
23. --, -- Endocrinology 48 (1951) S. 1
24. --, -- Proc. Soc. Exper. Biol. and Med. 76 (1951) S. 563
25. --, -- Endocrinology 50 (1952) S. 115
26. --, -- A.M.A. Arch. Path. 53 (1952) S. 22
27. --, --, and LINDSAY, S., FELLER, D.D. Endocrinology 46 (1950) S. 72
28. GOREMAN, A. Am. New York Acad. Sc. II (1949) S. 201
29. --, - Proc. Soc. Exper. Biol. and Med. 71 (1949) S. 239

30. GRAB, W. und OBERDISSE, K. Die medikamentöse Behandlung der Schilddrüsenerkrankheiten. (1959) G.Thieme-Verlag-Stuttgart
31. Graul, E.H. Fortschritte der angewandten Radioisotope und Grenzgebiete Bd.I u.II, Hüthig-Verlag-Heidelberg (1957)
32. --, -- Atompraxis 1 (1957) S. 15
33. --, -- Schäden durch Inkorporierung radioaktiven Kernmaterials und deren Behandlungsmöglichkeiten. DRK-Heft 1 (1957) S.11
34. --, -- und HUNDESHAGEN, H. Inkorporierung und Dekorporierung radioaktiver Spaltprodukte. Ztschr. f.Aerosolforsch. 2 (1957) S. 94
35. --, --, Atompraxis 2 (1956) S. 13
36. --, -- und SCHÖRNER, Strahlentherapie 106 (1958) S. 379
37. GREER, M.A. J. of Clin. Endocrinol. and Metabolism 30 (1951) S. 644
38. GROSS, J., and RIVERS, R.P. Brit. Med. Bull. 10 (1954) S. 218
39. --, et al. Science 11 (1950) S. 605
40. HAHN, O. Naturwiss. Rundschau 6 (1953) S. 487
41. HARTMANN, N. Hoppe Seyler's Z. physiol. Chem. 60 (1955) S.301
42. HASS, B. Zwischenstoffwechsel, in: Thannhausers Lehrbuch der Stoffwechselerkrankungen. G.Thieme-Verlag-Stuttgart (1957) S.89
43. HALMI, N.S. Ciba Foundation Colloquia on Endocrinology X 79 London (1937)
44. HORST, W. in: Strahlenbiologie, Strahlentherapie, Nuklearmedizin und Krebsforschung. G.Thieme-Verlag-Stuttgart (1959)
45. HOSKINS, R.G. J. of Clin. Endocrinology and Metabolism 9 (1949) S. 1429
46. KARK, B. Med. Klinik 35 (1958) S. 1489
47. KEATING, F.R. et al. J. of Clin. Endocrinology and Metabolism 10 (1950) S. 1452
48. KLEIN, E. u. OBERDISSE, K. Fortschritte der Schilddrüsenforschung. G.Thieme-Verlag-Stuttgart (1962)
49. KLEIN, E. Der endogene Jodstoffwechsel. G.Thieme-Verlag (1959)
50. KLEINSORG, H. u. KRÜSKEMPER, H.L. Dtsch. Med. Wschr. 35 (1957) S. 1491
51. KOPELOVIC, M.A. u. TIHONOVA, E.P. Probl. Endocrinol. Gormonoter. 4 (1958) S. 55
52. KRACHT, J. Arch. Exper. Path. u. Pharm. 214 (1952) S. 433 und 216 (1953) S. 294
53. KRATZER, W. Ärztl. Praxis XI Nr. 28 (1959) S. 968
54. KRÜSKEMPER, H.L. Arzneimittelforschung 10 (1960) S. 13
55. KUMMER, P. Dtsch. Med. Wschr. 49 (1959) S. 2199

56. LA ROCHE, G. u. LEBLOND, C.P.: Proc.Soc.Exper.Biol.a.Med.87(1954)S.273
57. LEBLOND, C.P.u. GROSS, J.: Endocrinology 43 (1948) S. 306
58. --, u. SUE, F.: Amer. J. Physiol. 134 (1941) S. 549
59. LEVENE, M.B., ANDREWS, G.A. u. KNISELEY, R.M.: Amer.J.Roentgenol.
60. LINDERHOLM, H. u. WERNER, I.: Acta Med.Scand. (1955) S. 103
61. LITVAK, J., ARNOLD, M.B.u. STANBURY, J.B.: Revista Medicina16(1956)S.20
62. MASSMANN, H.J. u. STURM, A.: Die Medizinische 46 (1961) S. 2402
63. MAURER, W. u. REICHENBACH, L.: Naturwissensch. 39 (1952) S. 261
64. --, -H.J.: Radiologia clinica Vol. 28 No.6 (1959) S. 359
65. MICHEL, R.: Sympos.Hormon.Prot.et Deriv.Prot., Paris (1952)
66. MORTON et al.: J.of Biol.Chem. 154 (1944) S. 381
67. NORDINE, J.H. et al.: Amer.J.of Med.Science 230 (1955) S. 397
68. PERLMUTTER, M. et al.: J.of Clin.Endocrin.a.Metabol.12(1952)S.208
69. FITT-RIVERS, R., a.TATA, J.R.: The Thyroid Hormones, (1959) Pergamon, London
70. POCHIN, E.E.: Lancet II (1950) S. 83
71. QUERIDO, A.u. STANBURY, J.B.: J.of Clin.Endocrin.a.Metabol.10(1950)1192
72. RAWSON, R.W.: J.of Biol.Chem. 174 (1948) S. 555
73. --, -a. MONEY, W.L.: Rec.Progr.Hormon.Rev. 4 (1949) S. 397
74. REZLER, D. u. MARTINEK, K.: Vnitřní lek. II (1956) S. 269
75. SCHEINIGART, D.E., PERLMUTTER, M.a.NUMEROFF, M. Amer.J.of Med.Science 239 (1960) No.5 S. 571
76. SCHULTZ, A.L.u. JAKOBSON, W.E.: J.of Clin.Endocrin.a.Metabol.12 (1952) S. 1205
77. SCOTT, K.G., REAVIS, J.C., SAUNDERS, W.W.a. WHITE, W.E.: Proc.Soc. Exper.Biol.a.Med. 76 (1951) S. 592
78. SEIDLIN, S.M., YALOW, A.A. a. SIEGEL, E.: J.of Clin.Endocrin.a.Metabol. 12 (1952) S. 1197
79. --, --, --, a. MELAMET, S.: Science 123 (1956) S.800
80. SILBERBERG, R. a. SILBERBERG, M.: Amer.J.of Anatomy 95 (1954)S. 263
81. STANBURY, J.B. a. WYNGAARDEN, J.B.: Metabol.1 (1952) S. 533
82. TRUNNELL, J.B. et al.: J.of Clin.Endocrin.a.Metabol.9(1949)S.1138
83. WATTS, R.W.E.: Proc.Soc.Exper.Biol.a.Med. 89 (1955) S.220
84. WILLMANN, H.: Z.exper.Med. 112 (1943) S.1
85. WINCHESTER, C.F., CONNAR, C.L. a. DAVIS, G.K.: Science110 (1949)S.302
86. WOLFF, J. a. CHAIKOFF, I.L.: J.of Biol.Chem. 174 (1948) S. 555
87. --, --, : Endocrinol. 42 (1948) S. 468
88. WOLLMAN, S.H. a. SCOW, R.O.: Endocrin. 55 (1954) S. 828
89. WYNGAARDEN, J.B. a. STANBURY, J.B., a.RAPP, B.: Endocrin.52(1953)S.568
90. ZAK, B., MAN, E.B. a. PETERS, J.B.: J.of Lab.a.Clin.Chem.37(1951)S.867

Für die Überlassung des Themas und die freundliche Unterstützung bei der Durchführung der vorliegenden Arbeit bin ich Herrn Professor Dr. med. Dr. rer. nat. E. H. Graul, Herrn Dr. med. W. Stumpf und Herrn Dr. med. U. Zeidler zu großem Dank verpflichtet.

Lebenslauf

Am 7. Mai 1939 wurde ich als zweiter Sohn des Zahnarztes Ernst Frerichs und seiner Ehefrau Gertrud, geborene Dahl, in Bevensen geboren. Nach dem Besuch der Volksschule Bevensen (1946 bis 1950) und einem Jahr an der Mittelschule Bevensen war ich vom Frühjahr 1951 bis Frühjahr 1959 Schüler des Herzog-Ernst-Gymnasiums in Uelzen, das ich mit dem Zeugnis der Reife verließ. Nach drei Monaten bei der Deutschen Bundeswehr begann ich im Wintersemester 1959/60 das Studium der Medizin in Freiburg i. Br. . Hier legte ich am Ende des zweiten Semesters die naturwissenschaftliche Vorprüfung für Mediziner ab und ging nach Göttingen, wo ich am Ende des fünften Semesters die ärztliche Vorprüfung mit der Note „Sehr gut“ bestand. Nach einem klinischen Semester an der Universität Kiel kam ich nach Marburg, wo ich am 22. November 1965 das medizinische Staatsexamen mit der Note „Gut“ bestand.

Meine akademischen Lehrer waren die Herren Professoren und Dozenten,
in Freiburg: Bopp; Brauer; Fischer; Goerttler; Keller; Koehler;
von Kügelgen; Lüttringhaus; Rose; Schmidt.

in Göttingen: von Baumgarten; Blechschmidt; Deuticke; Gleys;
Koepchen; Kramer; Hinrichsen; Hollmann; Loeschke; Ochwadt;
Thiele; Ullrich.

in Kiel: Becker; Betzendahl; Doerr; Drube; Eufinger; Gärtner;
Hirscher; Knothe; Portwich; Reinwein; Rohleder; Seusing; Smolka;
Staemmler; Walter; Wulf.

in Marburg: Beckmann; Berendes; Braun-Falco; Dittrich; Exner;
Gedigk; Graul; Grüter; Hamm; Hartmann; Heuser; Hornung; Huber;
Jacob; Lang; Linneweh; Löhr; Lübbers; Martini; Marx; Maurath;
Neubauer; Oehme; Oehmig; Petry; Salfeld; Schleier; Schölmerich;
Schmid; du Mesnil de Rochemont; Schwaiger; Siegert; Siess; Stender;
Straub; Streicher; Trautwein; Würterle.

